



· 药理 ·

丹酚酸 B 盐对大鼠纤维化肝组织脂质过氧化及其 MMP-2 活性的影响

王丽娜^{1,2}, 陶艳艳¹, 李书¹, 陈高峰¹, 刘成海^{1,3*}

(1. 上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所, 上海 201203;

2. 第二军医大学附属长海医院中医科, 上海 200433;

3. 上海高校中医内科学 E-研究院, 上海 201203)

[摘要] 目的:探讨丹酚酸 B 盐影响纤维化肝脏脂质过氧化与 MMP-2 活性的抗肝纤维化作用机制。方法:Wistar 大鼠随机分为正常组、模型组、丹酚酸 B 盐组与培哌普利组。以二甲基亚硝酸胺腹腔注射复制肝纤维化模型,隔天 1 次,连续 4 周。丹酚酸 B 盐预防组与培哌普利对照组于造模开始即开始灌服,正常组与模型组大鼠给予等量生理盐水,连续 4 周。HE 染色与胶原染色观察肝组织炎性坏死与胶原沉积;试剂盒检测血清肝功能(ALT, AST, Alb, T. Bil)与肝组织 SOD 活性、GSH 含量与 GST 活性;盐酸水解法测定肝组织 Hyp 含量,Western blot 检测 I 型胶原和 α -SMA 蛋白表达。明胶酶谱法检测肝组织 MMP-2/9 的活性。结果:模型大鼠肝脏有明显胶原沉积与肝纤维化,伴有明显肝细胞炎性损伤坏死,模型大鼠血清 T. Bil 含量、ALT 与 AST 活性明显升高,血清 Alb 含量明显减少;肝组织 Hyp 含量、 α -SMA 与 I 型胶原蛋白、MMP-2 活性明显增加,GSH 含量、SOD 与 GST 活性明显降低。丹酚酸 B 盐与培哌普利明显减轻肝纤维化模型大鼠的血清 ALT 水平与肝组织 Hyp 含量,抑制模型大鼠肝组织的 α -SMA 与 I 型胶原蛋白表达,以丹酚酸 B 盐作用明显,且均下调肝组织 MMP-2 活性,而增加 SOD 活性与 GSH 含量;丹酚酸 B 盐尚可降低模型大鼠血清 T. Bil 含量、提高肝组织 GST 活性。结论:改善纤维化肝脏的脂质过氧化损伤与降低肝组织 MMP-2 活性是丹酚酸 B 盐预防肝纤维化重要作用机制。

[关键词] 肝纤维化;丹酚酸 B 盐;脂质过氧化;基质金属蛋白酶;培哌普利

临床与基础研究发现,中药及其活性成分在抗肝纤维化治疗中具有较好疗效与良好研发前景。丹酚酸 B 盐(salvianolic acid B, Sal B)是丹参的主要水溶性成分之一,笔者前期研究证实该成分具有明显的抗慢性乙肝肝纤维化作用^[1],并且发现该成分的抗肝纤维化作用机制与抑制肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化及其细胞内转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)信号转导等有关^[2]。近年研究认为^[3],肝纤维化是一种整体损伤愈合反应,脂质过氧化与基质金属蛋白酶(metallo-

proteinase, MMPs)活性改变等可导致肝组织微环境破坏,在 HSC 活化及肝纤维化病理形成中起重要作用。本研究即围绕肝组织脂质过氧化与 MMP-2/9 活性变化,进一步明确丹酚酸 B 盐抗肝纤维化的作用机制。

1 材料

1.1 动物 雄性 Wistar 大鼠 42 只,清洁级,体重(160 ± 10)g,购于中国科学院上海实验动物中心,许可证号:SCXK(沪)2004-0003。所有大鼠饲养于上海中医药大学实验动物中心,自由饮食。

1.2 试剂 二甲基亚硝酸胺(dimethylnitrosamine, DMN),购自东京化成工业株式会社。血清肝功能试剂盒,包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransaminase, ALT),白蛋白(albumin, Alb),总胆红素(total bilirubin, T. Bil),均购自南京建成生物工程研究所。羟脯氨酸(hydroxyproline, Hyp)对照品,分析纯,日本 Peptides 公司产品。小鼠抗人 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)单克隆抗体,DAKO 公司

[收稿日期] 2009-09-11

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30472047,30772869);上海市科委优秀学科带头人计划项目(08XD14041);上海高校中医内科学 E 研究院建设项目(E03008);上海市教委创新团队

[通信作者] * 刘成海,博士,研究员, Tel: (021) 51328888-8111, 13661406534, Fax: (021) 51328500, E-mail: chenghai_liu@yahoo.com.cn

[作者简介] 王丽娜,硕士,讲师,主要从事中医药抗肝纤维化的研究, Tel:13764524798, E-mail:rena1995@sohu.com



产品;小鼠抗人I型胶原单克隆抗体, Sigma公司产品。

1.3 药物 丹酚酸B盐, 分子式 $C_{36}H_{30}O_{16}$ Mg, 相对分子质量 742, 由重庆药友制药公司协助提取制备, 纯度 85%。培垛普利(perindopril), 购自施维雅(天津)制药有限公司。

2 方法

2.1 肝纤维化模型制备 参考文献并加以改进^[4-5], 以 $DMN 10 \mu g \cdot kg^{-1}$ 大鼠体重的剂量, 腹腔注射, 隔天1次, 连续4周, 共14次。

2.2 分组与用药 随机分为正常组6只; 模型组12只; 丹酚酸B盐预防组12只, 于造模开始即开始灌服丹酚酸B $10 mg \cdot kg^{-1}$ ^[6]; 培垛普利组12只, 在相应时间灌服培垛普利 $5 mg \cdot kg^{-1}$ ^[7], 剂量均相当于65 kg成人等体重用量的10倍量, 连续4周。

2.3 血清肝功能测定 赖氏法测定丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT); 比色法测定氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST); 溴甲酚绿法测定血清Alb含量; 重氮法测定血清总胆红素(total bilirubin, T. Bil)含量。按南京建成生物工程有限公司试剂盒说明书进行。

2.4 肝组织脂质过氧化测定 取100 mg肝组织置于1 mL生理盐水, 4℃匀浆, 离心(4℃, $5000 \times g$, 10 min), 取上清液, 按照试剂盒说明测定SOD, GST活性与GSH含量。

2.5 肝组织Hyp含量测定 参照Jamall氏盐酸水解法^[8]。称取100 mg湿肝组织, 4℃匀浆, 加 $12 mol \cdot L^{-1}$ HCl 于105℃水解18 h, 过滤, 取100 μL 水解液40℃烘, 同时取Hyp标准液品0.2~1.6 μg 设为标准对照管, 经氯胺T溶液0.2 mL, 欧氏液(含25%对二甲基氨基甲苯和27.3%高氯酸的异丙醇溶液)反应, 50℃水浴90 min, 读取 A_{558} 值, 计算标准曲线, 同上方方法测定样本 A_{558} 值, 根据标准曲线计算样本Hyp含量, Hyp含量以“ $mg \cdot g^{-1}$ (肝组织)”表示。

2.6 肝组织病理染色 肝组织经中性甲醛缓冲液固定, 石蜡包埋, 切片厚度为4 μm , 多级乙醇脱水, 二甲苯透明, 分别作HE染色、天狼猩红胶原染色。

2.7 肝组织 α -SMA, I型胶原蛋白表达 采用蛋白印迹法。取100 mg肝组织置于1 mL组织匀浆缓冲液($20 mmol \cdot L^{-1}$ 氯化钠, 1% Nonidet P40, 0.1%十二烷基硫酸钠, $50 mmol \cdot L^{-1}$ 三氨基甲烷, $5 mmol \cdot L^{-1}$ 乙二胺四乙酸, $1 mmol \cdot L^{-1}$ 苯甲基磺酰氨, 1 X

蛋白酶抑制剂)中匀浆, 测定总蛋白含量。取30 μg 总蛋白含量的裂解液进行10% SDS-PAGE变性凝胶电泳。经硝酸纤维素膜转移。脱脂奶粉封闭, 分别与特异性 α -SMA, I型胶原抗体(浓度均为1:200)孵育, 洗涤, 再以辣根过氧化物酶偶联的第二抗体作用, 反应信号经化学荧光底物(Pierce公司)发光, X光片曝光。并以计算机图像扫描图像分析, 测定灰度值。以同一张蛋白印迹膜曝光后以0.5%十二烷基硫酸钠洗脱, 再以GAPDH孵育杂交, 作为内参照。每个实验重复3批以上不同样本。

2.8 肝组织MMP-2/9活性 明胶酶图法, 参考相关文献^[9]。制备0.1%明胶-8% SDS-PAGE凝胶, 取30 μg 总蛋白进行还原但非变性电泳。凝胶经脱液、漂洗、孵育后以考马斯亮蓝染色液染色, 可显示出MMP-2/9位于蓝色背景上的透亮带。条带进行图像分析, 测定其灰度值, 代表MMP-2/9的活性。每个实验重复3批以上不同样本。

2.9 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用EXCEL应用软件统计处理, 组间比较采用单因素方差分析, q 检验。

3 结果

3.1 Sal B对肝纤维化大鼠一般情况的影响 正常组大鼠体重渐渐增加, 活动自如, 毛发光亮。模型组大鼠体重增加缓慢, 活动较少, 毛无光泽。Sal B组和培垛普利组大鼠活动状态良好, 体重、肝/体比、脾/体比与模型组相比无明显差异。造模结束时模型组与培垛普利组各死亡大鼠1只(表1)。

表1 Sal B对大鼠一般情况的影响($\bar{x} \pm s$)

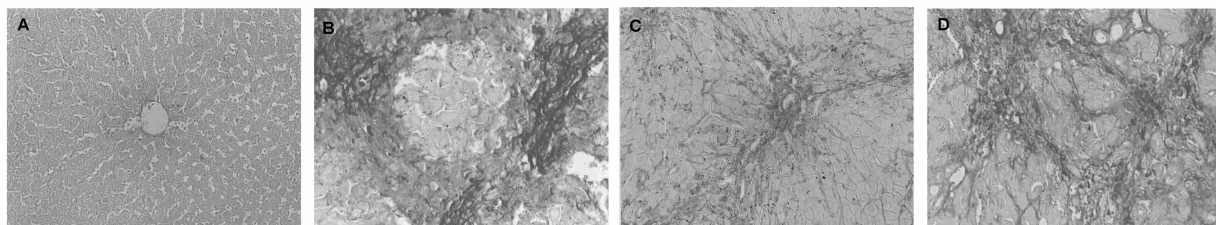
组别	n	体重/g	肝体比/%	脾体比/%
正常	6	219.33 ± 14.07	2.80 ± 0.19	0.25 ± 0.02
模型	11	123.09 ± 10.26 ¹⁾	1.63 ± 0.45 ¹⁾	0.49 ± 0.16 ¹⁾
Sal B	12	128.5 ± 7.61	1.88 ± 0.42	0.52 ± 0.17
培垛普利	11	116.45 ± 5.57	1.94 ± 0.21	0.55 ± 0.10

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

3.2 Sal B对肝纤维化大鼠肝脏炎症与胶原沉积的影响 正常大鼠肝小叶结构与肝细胞形态完整。模型组大鼠肝组织HE染色见广泛出血灶, 肝细胞大量坏死, 并被宽大的纤维间隔取代, 坏死灶内大量炎性细胞浸润。天狼猩红染色可见胶原纤维大量增生沉积, 形成宽大致密的汇管区-中央静脉纤维间隔及假小叶, 并且肝窦周胶原沉积明显。Sal B组与培垛普利组肝细胞变性明显减轻, 偶见点状坏死, 有再生肝细胞, 汇管区

有少数炎症细胞浸润,肝小叶未被完全分割;Sal B 组

炎症与胶原沉积减轻程度好于培哌普利组(图 1)。



A. 正常组;B. 模型组;C. Sal B 组;D. 培哌普利组。

图 1 Sal B 对模型大鼠肝组织胶原沉积的影响($\times 200$)

3.3 Sal B 对肝纤维化大鼠血清肝功能的影响 模型组大鼠血清 ALT 与 AST 水平、T. Bil 含量显著高于正常大鼠,Alb 明显低于正常大鼠($P < 0.05$)。Sal B

组与培哌普利组 ALT,AST 有所降低,血清 Alb 含量增加,与模型组相比无显著差异;Sal B 与培哌普利明显降低模型大鼠血清 T. Bil 含量($P < 0.05$,表 2)。

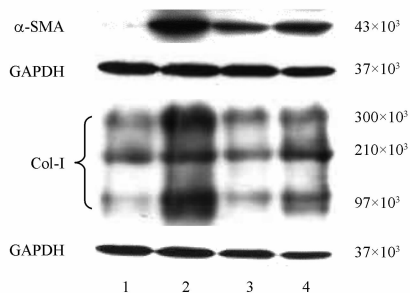
表 2 Sal B 对肝纤维化模型大鼠血清肝功能及 Hyp 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT/U · L ⁻¹	AST/U · L ⁻¹	Alb/g · L ⁻¹	T. Bil/ μ mol · L ⁻¹	肝组织 Hyp/mg · g ⁻¹
正常	6	52.90 \pm 17.68	70.40 \pm 21.80	34.43 \pm 6.21	18.35 \pm 7.12	249.1 \pm 64.0
模型	11	458.91 \pm 106.97 ¹⁾	409.80 \pm 71.33 ¹⁾	20.77 \pm 3.93 ¹⁾	53.17 \pm 18.71 ¹⁾	646.4 \pm 160.6 ¹⁾
Sal B	12	316.19 \pm 182.01 ²⁾	357.28 \pm 124.67	22.41 \pm 7.01	38.84 \pm 15.43 ²⁾	498.9 \pm 157.0 ²⁾
培哌普利	11	296.43 \pm 170.05 ²⁾	336.00 \pm 173.85	24.02 \pm 6.35	25.79 \pm 7.01 ²⁾	521.4 \pm 110.0 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

3.4 Sal B 对肝纤维化大鼠肝组织 I 型胶原蛋白与肝组织 Hyp 含量的影响 与正常大鼠比较,模型大鼠肝组织 Hyp 含量显著增加($P < 0.05$);与模型组大鼠比较,Sal B 组与培哌普利组肝组织 Hyp 含量明显下降($P < 0.05$),其中以 Sal B 组下降明显(表 2)。

Western blot 结果显示,正常大鼠肝组织少量表达 I 型胶原蛋白,模型大鼠肝组织 I 型胶原蛋白显著高表达;与模型组比较,Sal B 组与培哌普利组明显下调 I 型胶原蛋白表达,且 Sal B 组优于培哌普利组(图 2)。



1. 正常组;2. 模型组;3. Sal B 组;4. 培哌普利组(图 3 同)。

图 2 Sal B 对大鼠肝组织 α -SMA 与 I 型胶原蛋白表达的影响

3.5 Sal B 对肝纤维化大鼠肝组织 α -SMA 蛋白表达的影响 Western blot 显示,正常大鼠肝组织少量或几乎不表达 α -SMA 蛋白,模型组大鼠肝组织内大量表达 α -SMA 蛋白;Sal B 组与培哌普利组明显下调 α -SMA 蛋白的表达,且 Sal B 组优于培哌普利组(图 2)。

3.6 Sal B 对肝纤维化大鼠肝组织脂质过氧化损伤的影响 模型大鼠肝组织 SOD 与 GST 活性、GSH 含量显著低于正常组($P < 0.05$),与模型组相比,Sal B 与培哌普利明显增加肝组织 SOD 活性与 GSH 含量,且 Sal B 显著增加 GST 活性(表 3)。

表 3 Sal B 对肝纤维化模型大鼠肝组织脂质过氧化损伤的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SOD/U · g ⁻¹	GSH/mg · g ⁻¹	GST/U · g ⁻¹
正常	6	284.5 \pm 76.0	52.1 \pm 18.5	8.3 \pm 1.5
模型	11	123.0 \pm 52.6 ¹⁾	27.7 \pm 2.9 ¹⁾	6.2 \pm 1.0 ¹⁾
Sal B	12	229.5 \pm 78.8 ²⁾	47.5 \pm 10.6 ²⁾	7.6 \pm 0.8 ²⁾
培哌普利	11	219.6 \pm 71.3 ²⁾	41.9 \pm 9.9 ²⁾	7.1 \pm 0.9

3.7 Sal B 对肝纤维化大鼠肝组织 MMP-2/9 活性的影响 明胶酶图法显示,正常大鼠肝组织 MMP-2/9 活性较低,而模型组大鼠肝组织 MMP-2/9 活性

显著升高,尤其是 MMP-2 升高较明显。与模型组比较,Sal B 与培哌普利显著下调 MMP-2 活性($P < 0.05$)。而 MMP-9 活性在模型组与药物组之间变化不明显(图 3)。

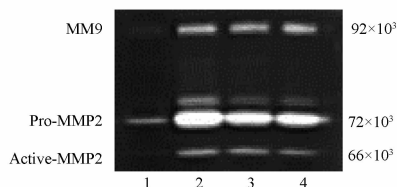


图 3 Sal B 对大鼠肝组织 MMP-2/9 活性的影响

4 讨论

肝纤维化是肝组织对肝脏慢性刺激的病理修复反应,而肝组织细胞的炎性损伤则往往是肝纤维化的前期病理。本实验采用改良的肝纤维化大鼠模型^[3],发现 Sal B 明显减轻肝组织炎性损伤与胶原纤维沉积,改善模型大鼠血清肝功能,降低纤维化肝组织的 Hyp 含量,再次证实了 Sal B 具有良好的抗肝损伤与抗肝纤维化效果。培哌普利为血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI),近年来证实有良好的抗纤维化作用^[10],实验中作为对照药物,也具有一定的改善肝功能作用与良好的抗肝纤维化效果。

肝组织脂质过氧化,主要发生在肝细胞,不仅直接参与肝损伤,也是慢性肝损伤向肝纤维化发展的病理桥梁^[11],即肝纤维化病理发生的重要环节。脂质过氧化是指在自由基的攻击下,细胞不饱和脂肪酸发生过氧化反应,从而生成一系列活性氧的过程。肝细胞的脂质过氧化不仅耗竭细胞内抗氧化物质,如 SOD, GSH 等,破坏肝细胞结构,可引起肝细胞周围炎症反应,刺激库普弗细胞活化等;而且其过氧化产物如 MDA 等可直接刺激 HSC 活化,促进纤维化。SOD 是体内清除超氧阴离子自由基的主要酶系统,通过歧化反应,能清除 O_2^- 等自由基,从而保护细胞结构和功能。GSH 作为一种低分子清除剂,除了能直接同自由基反应外,还可作为 GST 及 GSH-Px 等 GSH 相关酶的底物,也是机体重要的抗氧化物质^[12]。文献报道与既往实验均发现 DMN 中毒肝纤维化模型有明显的肝组织脂质过氧化,且肝组织的脂质过氧化与纤维化程度显著相关^[13]。本实验发现,DMN 诱导的肝纤维化大鼠肝组织 SOD, GST 活性与 GSH 含量明显下降,而 α -SMA, I 型胶原表达明

显增加,这再次证实了该模型肝组织脂质过氧化促进了 HSC 活化与肝纤维化。药物组 Sal B 与培哌普利抑制 α -SMA, I 型胶原表达,提高肝纤维化大鼠肝脏 SOD 与 GST 活性、GSH 含量,提示 Sal B 与培哌普利有良好的抗肝脏过氧化损伤作用,且这种作用是 Sal B 与培哌普利抑制 HSC 活化,防治肝纤维化形成的重要机制之一。

肝纤维化的病理生理特点即在于肝组织的胶原等细胞外基质代谢失衡,而 MMPs 在胶原代谢中起重要作用。MMPs 有 3 种重要的类型:间质性胶原酶、明胶酶、溶基质素^[14],其功能作用有所不同, MMP-2/9 尤其是 MMP-2 是重要的明胶酶, MMP-2 活性增加是纤维化病理发生的重要原因。研究发现^[15],在纤维化早中期阶段, MMP-2 蛋白与活性大量增加,降低 IV 胶原等,破坏肝窦基底膜结构。这种组织微环境的变化,不仅使得肝窦基底膜中 IV 型胶原等具有网格状结构的胶原减少,而为致密性的 I 型胶原所代替,促进形成肝窦毛细血管化;而且,由于肝窦周围基质—细胞环境的改变,可促进 HSC 活化^[16]。肝组织 MMP-2 来源于库普弗细胞、内皮细胞与 HSC 等,其活性增加重要原因除了 TGF- β 刺激,活性氧及其脂质过氧化也是重要因素。本研究发现纤维化肝组织 MMP-2 活性明显升高,药物组 Sal B 与培哌普利显著抑制 MMP-2 总体型与活性型,尤其以 Sal B 作用明显,提示 Sal B 抑制 MMP-2 活性,保护肝组织微环境是抑制 HSC 活化、预防肝纤维化的另一重要作用机制。

[参考文献]

- [1] Liu P, Hu Y Y, Liu C, et al. Clinical observation of salvianolic acid B in the treatment of liver fibrosis in chronic hepatitis B[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8 :679.
- [2] 刘成海,刘平,胡义扬,等.丹酚酸 B 盐对转化生长因子 β 1 刺激肝星状细胞活化与胞内信号转导的作用[J].中华医学杂志, 2002, 82 (18): 1267.
- [3] Friedman S L, Rockey D C, Bissell D M. Hepatic fibrosis 2006: report of the third AASLD single topic conference[J]. Hepatology, 2007, 45:242.
- [4] Ala-kokko L, Pihlajaniemi T, Myers J, et al. Gene expression of type I, III and IV collagens in hepatic fibrosis induced by dimethylnitrosamine in the rat[J]. Biochem J, 1987, 244: 75.
- [5] 王丽娜,刘成海.一种改良的二甲基亚硝胺肝纤维化模型诱导方法及其病理特点[J].中国实验动物学报, 2007, 15 (2):90.
- [6] 胡义扬,刘平,刘成,等.丹参提取物对 CCl_4 和 DMN 诱导的大鼠肝纤维化的影响[J].上海中医药杂志, 1999, 10:7.



- [7] 龚作炯, 宋仕玲, 黄硯青, 等. 培哌普利和缬沙坦对肝纤维化大鼠 TGF- β 1 及其 II 型受体 mRNA 与 Smad3, Smad7 的表达的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(12): 737.
- [8] Jamall I S, Finelli V N, Que Hee S S. A simple method to determine nanogram levels of 4-hydroxyproline in biological tissues [J]. Anal Biochem, 1981, 112(1): 70.
- [9] Kleiner D E, Stetler-Stevenson W G. Quantitative zymography: Detection of picogram quantities of gelatinases [J]. Anal Biochem, 1994, 218: 325.
- [10] 李旭, 孟莹, 杨希山, 等. 培哌普利抗实验性大鼠肝纤维化的实验研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(1): 32.
- [11] Bedossa P, Houglum K, Trautwein C, et al. Stimulation of collagen alpha 1(I) gene expression is associated with lipid peroxidation in hepatocellular injury: A link to tissue fibrosis [J]. Hepatology, 1994, 19(5): 1262.
- [12] Brock R, Shirin H, Aeed H, et al. Prevention of hepatic cirrhosis in rats by hydroxyl radical scavengers [J]. J Hepatol, 2001, 35(4): 457.
- [13] 刘成海, 陈文慧, 刘平, 等. 中华肝脏病杂志二甲基亚硝胺致大鼠脂质过氧化变化与药物干预作用 [J]. 中华肝脏病杂志, 2001(增刊): 18.
- [14] 崔红艳, 刘成, 刘成海. 基质金属蛋白酶与肝纤维化的研究进展 [J]. 国外医学·消化系疾病分册, 2003, 23(1): 37.
- [15] Lee H S, Huang G T, Chen C H, et al. Less reversal of liver fibrosis after prolonged carbon tetrachloride injection [J]. Hepato Gastroenterol, 2001, 48(41): 1312.
- [16] Galli A, Svegliati-Baroni G, Ceni E, et al. Oxidative stress stimulates proliferation and invasiveness of hepatic stellate cells via a MMP2-mediated mechanism [J]. Hepatology, 2005, 41: 1074.

Effects of salvianolic acid B on lipid peroxidation and metalloproteinase-2 activity in fibrotic liver in rat

WANG Lina^{1,2}, TAO Yanyan¹, LI Shu¹, CHEN Gaofeng¹, LIU Chenghai^{1,3*}

(1. Liver Disease Institute, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shuguang Hospital, Shanghai 201203, China;

2. Department of Chinese Medicine, Second Military Medical University, Changhai Hospital, Shanghai 200433, China;

3. Experimental Center of Science and Technology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the mechanism of salvianolic acid B (Sal B) action against liver fibrosis through preventing lipid peroxidation and regulating MMP-2 activity in liver. **Method:** The liver fibrotic model was induced through intraperitoneally injection of DMN at a dose of $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ for every other day and lasting for 4 weeks. Sal B was administered ($10 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), and perindopril ($5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) was used as positive control. Hepatic inflammation and collagen were observed with HE and sirius red staining. The liver function including serum ALT, AST activity, Alb and total bilirubin (T. Bil) level were determined. The hepatic lipid peroxidation including SOD and GST activities and GSH content were measured. Hepatic hydroxyproline (Hyp) content was detected with Jamall's method. The activity of metalloproteinase was assayed by gelatin zymography. The expressions of α -SMA, Col I in liver tissue were analyzed by Western blot. **Result:** The model rats had higher serum T. Bil content, ALT and AST activities but lower Alb content than the normal rats, also had remarkable inflammatory necrosis and collagen deposition in liver, with much higher Hyp content, protein expression of α -SMA and collagen I and MMP-2 activity in liver, but had a decreased GSH content, SOD and GST activities. Both Sal B and perindopril attenuated hepatic injury and collagen deposition in model rats, decreased serum ALT activity and hepatic Hyp content, down-regulated α -SMA and collagen I protein expressions and metalloproteinase-2 activity than those in the model group, but increased SOD activity and GSH content, and Sal B decreased serum T. Bil content and increased GST activity. Sal B had a much better comprehensive actions than perindopril. **Conclusion:** Sal B has a good preventive action against liver fibrosis, the action mechanism is related to the prevention from lipid peroxidation and down-regulation of metalloproteinase-2 activity in fibrotic liver.

[Key words] salvianolic acid B; liver cirrhosis; lipid peroxide; metalloproteinase; perindopril

doi: 10.4268/cjcm20100115

[责任编辑 张宁宁]